

## هم‌افزایی ضد میکروبی داروهای ضد افسردگی و آنتی‌بیوتیک‌ها: مکانیسم‌ها و ملاحظات ایمنی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۰۹ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۳

### خلاصه

مقاومت در برابر عوامل ضد میکروبی تهدیدی جدی برای سلامت عمومی جهانی محسوب می‌شود و نیازمند توسعه فوری راهبردهای درمانی جدید برای مقابله با پاتوژن‌های مقاوم به دارو است. داروهای ضد افسردگی که به‌طور سنتی برای درمان اختلالات افسردگی به کار می‌رفته‌اند، اخیراً به دلیل ویژگی‌های داروشناسی چندگانه خود که شامل فعالیت‌های ضد میکروبی، ضد سرطانی و ضد التهابی است توجه قابل توجهی در حوزه تحقیقات دارویی غیر آنتی‌بیوتیکی به خود جلب کرده‌اند. افزون بر فعالیت‌های ضد میکروبی مستقیم، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که این داروها می‌توانند به‌عنوان عوامل کمکی، اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌های متداول را در برابر باکتری‌های مقاوم افزایش دهند. این اثر هم‌افزا به‌ویژه در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌هایی نظیر کینولون‌ها، آمینوگلیکوزیدها، کارباپنم‌ها، تتراسایکلین‌ها، پلی‌میکسین B و سولفونامیدها در مقابله با باکتری‌هایی چون سودوموناس آئروژنیوزا، اسینتوباکتر بومانی، کلبسیلا پنومونیه، اشریشیا کلی، هلیکوباکتر پیلوری، استافیلوکوکوسوس اورئوس و گونه‌های انتروکوکوسوس اثبات شده است. مکانیسم‌های این اثرات به نظر می‌رسد به مهار پمپ‌های خروجی باکتریایی، مهار رشد و تکثیر ارگانیزم، فعالیت ضد بیوفیلمی و اختلال در یکپارچگی غشای سلولی مربوط باشد. با این حال، مصرف داروهای ضد افسردگی می‌تواند موجب برهم خوردن تعادل میکروبی روده و افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی شود. همچنین پایداری آن‌ها در محیط زیست و ورود به زنجیره غذایی، نگرانی‌هایی در مورد سلامت انسان و اکوسیستم ایجاد کرده است. این مقاله به بررسی اثرات هم‌افزای ضد باکتریایی و مکانیسم‌های مهارکننده‌های انتخابی داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای (TCAs) و مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)، و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین-نوراپی نفرین (SNRIs) در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌ها و چالش‌های زیست‌محیطی و ایمنی آن‌ها می‌پردازد.

**کلمات کلیدی:** داروهای ضد افسردگی، آنتی‌بیوتیک‌ها، پاتوژن‌های مقاوم به دارو.

میلا کاشی<sup>۱</sup>

یاسمن حریری<sup>۱</sup>

محمد ارجمندزادگان<sup>۲</sup>

حسین حقیقی<sup>۳</sup>

عارف شریعتی<sup>۴\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، کمیته

تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک،

ایران

<sup>۲</sup> استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم

پزشکی اراک، اراک، ایران

<sup>۳</sup> دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، کمیته تحقیقات

دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

<sup>۴</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم

پزشکی اراک، اراک، ایران

Email: arefshariati0111@gmail.com

## مقدمه

میکروارگانسیم‌های تهدیدکننده حیات به‌طور فزاینده‌ای نسبت به درمان‌های رایج مقاومت نشان می‌دهند، تا جایی که مقاومت آنتی‌میکروبیال امروزه به عنوان یک چالش جهانی شناخته می‌شود. در واقع، این پدیده سالانه مسئول بیش از ۷۰۰۰۰۰ مرگ در سراسر جهان است (۱). میکروارگانسیم‌هایی نظیر *اشریشیا کلی*، *استافیلوکوکوسوس اورئوس*، گونه‌های *انتروکوکوسوس*، *سودوموناس آئروژینوزا*، *کلبسیلا پنومونیه*، *اسیتوباکتر بومانی* و گونه‌های *کاندیدا* از شایع‌ترین عوامل عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی هستند (۲، ۳). سوء‌مصرف و مصرف بیش از حد آنتی‌بیوتیک‌ها به عوامل اصلی تشدید مقاومت ضد‌میکروبی و ظهور باکتری‌های مقاوم به چند دارو (MDR) تبدیل شده است که تهدیدی جدی برای اقتصاد کشورها و نظام‌های بهداشتی آنان به‌شمار می‌رود (۴). افزایش پاتوژن‌های MDR چالش قابل توجهی برای پزشکی ترجمانی ایجاد کرده است. این وضعیت باعث افزایش قابل توجه مرگ‌ومیر و بیماری در کشورهای توسعه‌یافته شده است (۵، ۶).

در مواجهه با افزایش MDRها، توسعه راهبردهای جایگزین برای مقابله با مقاومت دارویی یک ضرورت حیاتی در پزشکی مدرن تلقی می‌شود. یکی از این راهبردها، استفاده از تقویت‌کننده‌های آنتی‌بیوتیکی است؛ ترکیباتی غیرآنتی‌بیوتیکی که می‌توانند در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌های سنتی اثربخشی آن‌ها را افزایش دهند. گزارش‌ها حاکی از آن است که تقویت‌کننده‌های آنتی‌بیوتیکی در افزایش فعالیت ضد‌میکروبی آنتی‌بیوتیک‌های موجود در برابر باکتری‌های مقاوم به دارو مؤثر بوده و در نتیجه، اثر باکتری‌کشی را بهبود می‌بخشند (۵، ۷-۹). این ترکیبات می‌توانند غلظت مورد نیاز آنتی‌بیوتیک را کاهش داده، سمیت بالقوه را محدود کنند، و همزمان با تقویت کارایی دارو، از توسعه بیشتر مقاومت جلوگیری نمایند (۱۰-۱۲). در میان داروهای غیرآنتی‌بیوتیکی، داروهای ضد‌افسردگی به‌عنوان گزینه‌های نوظهور مورد توجه قرار گرفته‌اند. این داروها علاوه بر اثر اصلی خود، از طریق مکانیسم‌های ثانویه نظیر افزایش نفوذپذیری باکتریایی، مهار سیستم‌های پمپاژ دارو، یا تداخل با

مسیرهای زیستی مهم باکتری‌ها، می‌توانند نقش ضد‌میکروبی ایفا کنند (۱۳).

داروهای ضد‌افسردگی عمدتاً شامل مهارکننده‌های مونوآمین‌اکسیداز (MAOIs)، داروهای سه‌حلقه‌ای (TCAs)، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)، مهارکننده‌های بازجذب سروتونین-نوراپی‌نفرین (SNRIs)، و داروهای ضد‌افسردگی غیرمعمول هستند (۱۴). شواهد اخیر نشان داده‌اند که برخی داروهای ضد‌افسردگی، به‌ویژه SSRIs و TCAs، علاوه بر خواص ضد‌افسردگی، دارای طیفی از فعالیت‌های ضد‌میکروبی شامل ضدباکتری، ضدقارچ و ضدویروس هستند (۱۰، ۱۵-۱۹). داروهای ضد‌افسردگی به‌عنوان تقویت‌کننده‌های بالقوه درمان ضد‌میکروبی، در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌های متداول اثر هم‌افزایی از خود نشان می‌دهند و در نتیجه، کارایی آنتی‌بیوتیک‌ها را در برابر پاتوژن‌های باکتریایی مقاوم به دارو افزایش می‌دهند. این یافته‌ها امیدبخش استفاده از داروهای ضد‌افسردگی به‌عنوان عوامل ضدباکتریایی جدید بوده و می‌تواند افق‌های نوینی در مدیریت مقاومت دارویی فراهم آورد (۲۰).

در این مقاله، به بررسی جامع اثرات هم‌افزایی داروهای ضد‌افسردگی در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌ها، مکانیسم عملکرد این داروها، و کاربردهای این ترکیبات در مقابله با MDRها پرداخته می‌شود. همچنین، چالش‌ها و محدودیت‌های مربوط به استفاده از داروهای ضد‌افسردگی در درمان‌های ضد‌میکروبی مورد بحث قرار خواهد گرفت.

افسردگی عمدتاً با تغییر در عملکردهای نورآدرنژیک و سروتونرژیک در مغز مرتبط دانسته شده است. از حدود ۵۰ سال پیش، ارتباط میان کاهش فعالیت مسیرهای سروتونینی و بروز افسردگی مطرح شده است. در دهه ۱۹۵۰، داروهایی مانند ایپرونیازید و ایمی‌پرامین به‌طور تصادفی کشف شدند که می‌توانند علائم افسردگی را کاهش دهند. ایپرونیازید به‌عنوان نخستین مهارکننده مونوآمین‌اکسیداز و ایمی‌پرامین به‌عنوان نخستین داروی ضد‌افسردگی TCA شناخته می‌شوند که با مهار

عمومی تبدیل شده است. پاتوژن‌هایی مانند سودوموناس آئروژینوزا، اسیتوباکتر بومانی، کلبسیلا پنومونیه، اشریشیا کلی و هلیکوباکتر پیلوری، که از جمله مهم‌ترین عوامل عفونت‌های بیمارستانی و جامعه‌محور به شمار می‌روند، با سرعت بالایی مکانیسم‌های جدید مقاومت دارویی را ایجاد کرده و به سایر سویه‌های باکتریایی منتقل می‌کنند (۳۰). اهمیت این موضوع زمانی برجسته‌تر می‌شود که می‌بینیم بسیاری از درمان‌های موجود در برابر این پاتوژن‌ها ناکارآمد شده و منجر به افزایش مرگ‌ومیر، طولانی‌تر شدن دوره بستری بیماران و هزینه‌های بالای درمانی می‌شود.

از سوی دیگر، عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم مثبت MDR نیز تهدید جدی دیگری به شمار می‌روند. حضور مستمر این باکتری‌ها در محیط‌های بیمارستانی و جامعه، فشار روانی و استرس قابل توجهی بر نظام سلامت وارد کرده است (۳۱). عامل مهمی که این بحران را تشدید کرده، استفاده بی‌رویه و گاه غیرمنطقی از آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان‌های بالینی و همچنین در صنعت دامپروری است. این الگوهای مصرف نادرست، با ایجاد فشار انتخابی بر جوامع میکروبی، موجب تسریع فرایند انتخاب و گسترش سویه‌های مقاوم می‌شوند. در نتیجه، دسترسی به آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر هر روز دشوارتر شده و نیاز به یافتن راهکارهای جایگزین یا مکمل بیش از پیش احساس می‌شود (۳۲، ۳۳).

در چنین شرایطی، رویکردهای نوآورانه اهمیت ویژه‌ای یافته‌اند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که برخی داروهای ضدافسردگی همچون فلوکستین، سرتالین، آمی‌تریپتیلین، پاروکستین و اسیتالوپرام می‌توانند حساسیت باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها را افزایش دهند و در مواردی حتی اثر ضدباکتریایی مستقلی از خود نشان دهند (جدول ۱). این یافته‌ها اهمیت زیادی دارند، چرا که نشان می‌دهند می‌توان از داروهای موجود در بازار، خارج از کاربرد اصلی‌شان، برای مقابله با مقاومت باکتریایی بهره گرفت. چنین ترکیب‌هایی می‌توانند زمان لازم برای توسعه آنتی‌بیوتیک‌های کاملاً جدید - که فرایندی زمان‌بر و پرهزینه است - را پوشش دهند و به عنوان یک راهکار میانی مؤثر عمل کنند.

بازجذب مونوآمین‌ها مانند سروتونین و نوراپی‌نفرین، غلظت آن‌ها را در فضای سیناپسی افزایش داده و موجب بهبود علائم افسردگی می‌شوند (۲۱-۲۳).

ساختار ایمی‌پرامین از پرومتازین مشتق شده بود و همین کشف منجر به توسعه گروهی از TCAها مانند آمی‌تریپتیلین، کلومی‌پرامین و دوکسپین شد (۲۲). اگرچه این داروها به عنوان نسل اول ضدافسردگی‌ها نقش مؤثری در درمان داشتند، اما به دلیل بروز عوارض جانبی قابل توجه مانند اثرات سمی و خطر بالای مرگ در مصرف بیش از حد، نیاز به داروهایی با ایمنی بالاتر احساس شد (۲۴).

در پاسخ به این نیاز، از دهه ۱۹۸۰ مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین توسعه یافتند که به دلیل ایمنی بیشتر، تحمل‌پذیری بهتر و عوارض جانبی کمتر، به عنوان خط اول درمان افسردگی در راهنماهای بالینی توصیه می‌شوند (۲۴). و به طور اساسی از طریق مهار بازجذب ۵-هیدروکسی‌تریپتامین و افزایش غلظت آن در فضای سیناپسی عمل می‌کنند، در حالی که TCAها عمدتاً با مهار بازجذب نوراپی‌نفرین و ۵-هیدروکسی‌تریپتامین به افزایش غلظت آن‌ها در فضای سیناپسی کمک می‌کنند (۲۱، ۲۵).

در کنار درمان افسردگی، برای افرادی که از رفتارهای روان‌پریشانه مانند رفتارهای اسکیزوفرنیک، پرخاشگرانه، اضطرابی یا تحریک‌پذیر رنج می‌برند، داروهایی مانند نورولپتیک‌ها و بنزودیازپین‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲۶). این داروها عمدتاً از طریق یکی از سه مکانیسم زیر اثر می‌گذارند: (۱) مسدودسازی گیرنده‌های دوپامین، (۲) ترکیب مهار بازجذب سروتونین با مهار گیرنده‌های دوپامینی، که ممکن است منجر به عوارض جانبی در گیرنده‌های کولینرژیک، هیستامینی و آدرنرژیک شود، و (۳) تقویت فعالیت انتقال‌دهنده عصبی گابا (GABA) (۲۷-۲۹).

### استفاده از داروهای ضدافسردگی برای مقابله با باکتری‌ها

در سال‌های اخیر، مقاومت دارویی چندگانه در باکتری‌های گرم منفی و مثبت به یکی از چالش‌های بزرگ در حوزه سلامت

جدول ۱. ترکیب داروهای ضداسفردگی و آنتی‌بیوتیک‌های مرسوم

داروی ضداسفردگی	سویه باکتری	مقدار داروی ضداسفردگی (µg/ml)	مقدار آنتی‌بیوتیک همکار	مقدار آنتی‌بیوتیک به تنهایی (µg/ml)	مقدار MIC	نوع اثر	رفرنس
آمی‌تریپتیلین	اسیتئوباکتر بومانی	۱۲۸	تتراسایکلین	۲	۰.۵	اثر تجمعی	(۳۴)
	انتروکوکوس	۵۱۲	سیپروفلوکساسین	۵۱۲	۱۲۸	اثر سینرژیسم	
	فکالیز		سولفامتوکسازول	۱۰۲۴	۱۲۸	اثر سینرژیسم	
فلوکستین	کلبسیلا پنومونیه	۵۱۲-۲۵۶	کلستین	۵۱۲-۲۵۶	۲۵۶-۴	اثر (۳۵) (۳۵٪) و تجمعی (۱۲٪) و بی‌تاثیر (۵۳٪)	
	سودوموناس	۵۱۲	سولفامتوکسازول	۲۵۶	۱۲۸	اثر تجمعی	
	آئروژینوزا		پلی‌میکسین B	-	-	اثر سینرژیسم	
فلوکستین	سودوموناس	۵۱۲-۲۵۶	فسفوماپسین	-	-	اثر سینرژیسم (۳۶) (۵۷٪) و تجمعی (۴۳٪)	
	اسیتئوباکتر بومانی	۲۵۶-۳۲	سیپروفلوکساسین	۲۰۴۸-۱۲۸	۸	اثر سینرژیسم	
	کلبسیلا پنومونیه	۲۵۶-۶۴	سیپروفلوکساسین	۴۰۹۶-۲۵۶	۱۶-۸	اثر سینرژیسم	
فلوکستین	اشریشیا کلی	۶۴	سیپروفلوکساسین	۱۰۲۴	۸	اثر سینرژیسم (۳۷)	
	استافیلوکوکوس	۵۱۲-۳۲	سیپروفلوکساسین	۴۰۹۶-۲۵۶	۱۶-۸	اثر سینرژیسم	
	اورئوس	۶۴	لوفلوکساسین	-	-	اثر سینرژیسم (۳۶)	
سرئالین	استافیلوکوکوس	۱۲۸	سیپروفلوکساسین	۲۵۶	۳۲	اثر سینرژیسم (۳۸)	
	اورئوس	۶۴-۳۲	سیپروفلوکساسین	۱۰۲۴-۶۴	۸	اثر سینرژیسم (۳۷)	
	انتروکوکوس	۲۵۶-۳۲	سیپروفلوکساسین	۴۰۹۶-۵۱۲	۸-۴	اثر سینرژیسم	
سرئالین	اسیتئوباکتر بومانی	۶۴-۱۶	پلی‌میکسین B	۱۲۸-۰.۵	۲-۰.۲۵	اثر سینرژیسم (۳۹) (۸۰٪) و تجمعی (۲۰٪)	
	کلبسیلا پنومونیه	۱۲۸-۱۶	پلی‌میکسین B	۱۲۸-۰.۱۲۵	۱۲۸-۰.۰۶۲۵	اثر سینرژیسم (۳۹) (۵۰٪) و تجمعی (۳۷.۵٪) و بی‌تاثیر (۱۲.۵٪)	

اثر سینرژسم				۱۶-۱۲۸	پلی میکسین B	۱۶-۱۲۸	سودوموناس آئروژینوزا
اثر سینرژسم (%۸۰) و تجمعی (%۲۰)	۱۶-۰۰۶۲۵	۱۲۸-۰۰۲۵					
اثر سینرژسم					تتراسایکلین	۰۴-۰۰۱	
اثر سینرژسم (%۵۰) و تجمعی (%۵۰)	۱۶-۰۰۵	۰۰۱۲۵-۰۰۴			مترونیدازول	۲-۲۵۶	
اثر سینرژسم (%۵۰) و تجمعی (%۵۰)	۱۶-۰۰۵	۲۵۶-۰۰۵			کلاریترومایسین	۲-۴	هلیکوباکتر پیلوری
اثر سینرژسم (%۵۰) و تجمعی (%۵۰)	۰۰۰۷۵-	۰۰۱۵-۰۰۲۵			آموکسی سیلین		
اثر سینرژسم					سولفامتوکسازول	۸-۳۲	اشریشیا کلی
اثر سینرژسم (%۴۰)	۱۶-۸	۲۰۴۸-۱۲۸			سیپروفلوکساسین	۲۵۶-۳۲	اسیتوباکتر بومانی
اثر سینرژسم					سیپروفلوکساسین	۲۵۶-۳۲	استافیلوکوکوس اورئوس
اثر سینرژسم (%۳۷)	۸	۱۰۲۴			سیپروفلوکساسین	۶۴	اشریشیا کلی
اثر سینرژسم					سیپروفلوکساسین	۶۴	انتروکوکوس فکالیس
اثر سینرژسم					سیپروفلوکساسین	۱۲۸-۳۲	انتروکوکوس فاسیوم
اثر سینرژسم					سیپروفلوکساسین	۲۵۶-۶۴	کلسیلا پنومونیه
اثر سینرژسم (%۴۲)	۲	۲۵۶			سولفامتوکسازول	۱۰۲۴	استافیلوکوکوس اورئوس
اثر سینرژسم					سیپروفلوکساسین	۱۰۲۴	کلسیلا پنومونیه

## مکانیسم‌های ضد میکروبی توسط داروهای ضد افسردگی

### مهار رشد و تکثیر میکروارگانیسم‌ها

داروهای روان‌پزشکی از جمله بنزودیازپین‌ها و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین اثرات ضدباکتریایی و ضدتکثیر قابل توجهی بر طیفی از باکتری‌ها و قارچ‌ها از خود نشان داده‌اند. در مطالعه‌ای، دیازپام موجب مهار رشد گونه‌هایی مانند انتروکوکوس فاسیوم، استافیلوکوکوس اورئوس، کلسیلا پنومونیه، اسیتوباکتر بومانی، سودوموناس آئروژینوزا و گونه‌های انتروباکتر شد (۴۳). همچنین، میدازولام رشد و تکثیر استافیلوکوکوس اورئوس، انتروکوکوس فکالیس، اشریشیا کلی، سودوموناس آئروژینوزا و اسیتوباکتر بومانی را مهار نمود (۴۴).

مهار رشد استافیلوکوکوس اورئوس توسط داروی ضد روان‌پریشی زوتپین نیز گزارش شده است (۴۵). از میان داروهای ضد افسردگی، اسیتالوپرام توانست رشد اشریشیا کلی را در غلظت ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر تا حدود ۸۱ درصد کاهش دهد و در غلظت‌های بالاتر (حدود ۶۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) به‌طور کامل رشد برخی سویه‌ها مانند اشریشیا کلی و لاکتوباسیلوس رامنوسوس را مهار کند (۴۶).

دولوکستین نیز در غلظت ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سرعت رشد بیفیدوباکتریوم بیفیدوم را حدود ۷۰ درصد کاهش داد و تأثیرات مشابهی را بر باکتری‌های لاکتوباسیلوس رامنوسوس، اشریشیا کلی و انتروکوکوس فکالیس نشان داد که کاهش رشد در بازه ۷۶ تا ۸۵ درصد در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (۴۷).

ژن‌های *marA* و *acrB* نیز می‌شود. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که این دارو هم بر فعالیت پمپ‌های افلاکس و هم بر بیان ژن‌های مرتبط با مقاومت دارویی تأثیر می‌گذارد (۵۴).

در همین راستا، سرتالین می‌تواند حداقل غلظت مهاري تتراسایکلین را در سوبه‌هایی با بیان بیش‌ازحد سیستم پمپ AcrAB-TolC کاهش دهد. این اثر ناشی از کاهش pH داخل سلولی و تضعیف نیروی محرکه پروتونی است که انرژی پمپ‌های افلاکس را تأمین می‌کند و در نتیجه توانایی پمپ برای دفع دارو کاهش می‌یابد (۵۵). علاوه بر باکتری‌ها، *کاندیدا آلیکنس* نیز می‌تواند از طریق پمپ‌های افلاکس خود را در برابر ترکیبات دارویی محافظت کند و نشان داده شده که این پمپ‌ها می‌توانند توسط کلورگیلان (مهارکننده مونوآمین‌اکسیداز) مهار شوند (۵۶). همچنین، داروهای کلرپرومازین و آمی‌تریپتیلین توانایی مهار پمپ AcrB در *اشریشیا کلی* و *سالمونلا تیفی* موریوم را دارند و ترکیب آمی‌تریپتیلین با برخی آنتی‌بیوتیک‌ها موجب افزایش حساسیت سوبه‌ها به کلرامفنیکل، نالیدیکسیک اسید و تتراسایکلین می‌شود (۵۷).

### اثرات ضد بیوفیلمی

بیوفیلیم‌ها ساختارهای پیچیده‌ای از جوامع میکروبی هستند که درون یک ماتریس خارج‌سلولی جاسازی شده‌اند که موجب می‌شود آن‌ها در برابر شرایط محیطی نامساعد و سیستم ایمنی میزبان مقاوم شوند. یکی از ویژگی‌های کلیدی بیوفیلیم‌ها، افزایش چشمگیر مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها نسبت به سلول‌های آزاد است، به طوری که سلول‌های بیوفیلمی می‌توانند تا ۱۰۰۰ برابر نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم‌تر باشند (۵۸).

مطالعات متعددی نقش داروهای روان‌گردان، به‌ویژه داروهای ضداسفردگی، را در مهار تشکیل بیوفیلیم‌های میکروبی به‌ویژه در فارچ‌ها و باکتری‌ها مورد بررسی قرار داده‌اند. گزارش شده است که ربوکستین موجب کاهش چشمگیر فعالیت متابولیکی بیوفیلیم‌های تشکیل شده توسط *کاندیدا آلیکنس* می‌شود (۵۹). همچنین، برومپریدول نیز قادر است از تشکیل بیوفیلیم گونه‌های مختلف *کاندیدا* جلوگیری نماید (۲۶). در همین راستا، آریپیرازول با مهار تبدیل مخمر به فرم هایف، جلوگیری از

همچنین، آموکسازین با کاهش هیدرولیز بتا-دی‌گلوکوزونید توسط آنزیم بتا-گلوکوزونیداز، منع انرژی باکتری *سالمونلا* را برای رشد و تکثیر محدود کرد (۴۸). همچنین، این دارو با القای اتوفازی در سلول‌های میزبان، بقای داخل سلولی *مایکوباکتریوم* ها را مهار نمود که نشان‌دهنده عملکرد دوگانه ضدباکتری و تعدیل‌کننده پاسخ ایمنی است (۴۹).

این یافته‌ها حاکی از آن است که برخی داروهای ضداسفردگی می‌توانند به‌عنوان عوامل مهارکننده رشد یا تکثیر در برابر طیف گسترده‌ای از باکتری‌ها اثرگذار باشند.

### مهار پمپ‌های افلاکس

پمپ‌های افلاکس باکتریایی یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های مقاومت چنددارویی محسوب می‌شوند و وظیفه دفع ترکیبات آنتی‌بیوتیکی از داخل سلول را بر عهده دارند. این پدیده باعث کاهش غلظت داخلی دارو و کاهش اثربخشی آن می‌شود و در نتیجه مقاومت دارویی را تقویت می‌کند (۵۰). بنابراین، مهار خروج یک ترکیب سمی مانند آنتی‌بیوتیک باعث می‌شود که دارو بتواند اثر خود را در داخل سلول اعمال کند. تحقیقات نشان داده‌اند که برخی داروهای ضداسفردگی از جمله SSRIs و برخی TCAها قادر به کاهش فعالیت پمپ‌های افلاکس در میکروب‌ها هستند. این داروها، در انسان، هدفی مستقیم روی انتقال‌دهنده سروتونین (SERT) دارند؛ پروتئینی غشایی وابسته به  $Na^+$  که سروتونین را به داخل سلول منتقل می‌کند و توسط ضداسفردگی‌ها مهار می‌شود. مشابه این اثر در میکروب‌ها، عملکرد سایر انتقال‌دهنده‌ها از جمله پمپ‌های افلاکس را کاهش می‌دهد (شکل ۱) (۲۶). به عنوان مثال، ایزومرهای پاروکستین می‌توانند عملکرد پمپ‌های چنددارویی در *استافیلوکوکوسوس اورئوس*، شامل پمپ‌های NorA، غیر-*NorA* و RND را مهار کنند (51). همچنین، سرتالین با هدف‌گیری پمپ‌های افلاکس، اثر آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون را تقویت می‌کند (۵۲). در *اشریشیا کلی* نیز سرتالین خواص مهارکننده پمپ افلاکس RND را دارد (۵۳). جالب توجه است که سرتالین علاوه بر مهار رشد باکتری و فعالیت پمپ‌های افلاکس در *اشریشیا کلی*، موجب افزایش بیان

ضداسفردگی می‌توانند با آسیب به غشای سیتوپلاسمی باکتری، مانع عملکرد آن به‌عنوان سد نفوذپذیری شده و در نتیجه موجب نشت محتویات سلولی و تخریب ساختار سلول شوند. این فرایند به افزایش نفوذپذیری غشا و مرگ سلولی منجر می‌شود.

سرتالین و پاروکستین، در برابر سوبیه‌های بالینی کلبسیلا پنومونیه و اشریشیا کلی از طریق القای استرس اکسیداتیو و افزایش نفوذپذیری غشاء اثرات ضدباکتریایی قابل توجهی نشان دادند و موجب تغییرات مورفولوژیکی همچون برجستگی‌های سطحی و تجزیه سلولی شدند (۶۴). در مطالعه‌ای توسط حسین و همکاران، اثر ترکیبی سرتالین و پلی‌میکسین B بر باکتری‌های گرم منفی مقاوم به چند دارو از جمله اشریشیا کلی، کلبسیلا پنومونیه، سودوموناس آئروژینوزا و استیتوباکتر بومانی، با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی و عبوری مورد بررسی قرار گرفت (۳۹). نتایج نشان داد که در حضور این ترکیب، غشای سلولی دچار برجستگی‌ها و چین‌خوردگی‌هایی شده، پوشش سلولی به شدت آسیب دیده و نشت مواد درون سلولی مشاهده شد که همگی نشانگر اثر سینرژیستی قابل توجه و مرگ سلول باکتریایی بودند. علاوه بر این، ترکیب فلووکسامین با پلی‌میکسین B اثرات ضدباکتریایی هم‌افزا در برابر کلبسیلا پنومونیه و سودوموناس آئروژینوزا (شامل سوبیه‌های تولیدکننده کارباپنم) نشان داد. مشخص شد که فلووکسامین موجب آسیب به غشای سلولی باکتری و تخریب DNA می‌شود و در نهایت منجر به مرگ سلول باکتریایی می‌گردد (۶۵).

این یافته‌ها نشان می‌دهد که برخی از داروهای ضداسفردگی نه تنها به تنهایی قادر به اختلال در عملکرد غشای سلولی باکتری‌ها هستند، بلکه می‌توانند در ترکیب با سایر عوامل ضدباکتری، از جمله آنتی‌بیوتیک‌های سنتی مانند پلی‌میکسین B، تأثیرات ضدباکتریایی تقویت‌شده‌ای داشته باشند. البته، احتمال وجود مکانیسم‌های مهاری دیگر نیز در عملکرد این داروها مطرح است که نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.

تجمع توده‌ای (فلوکولاسیون) و ممانعت از تشکیل بیوفیلم، اثر ضدبیوفیلمی قابل توجهی نشان داده است (۶۰). داروهای ضداسفردگی سه‌حلقه‌ای مانند دوکسپین، ایمپرامین و نورتریپتیلین نیز توانسته‌اند از رشد هیف و تشکیل بیوفیلم گونه‌های مختلف کاندیدا از جمله کاندیدا آلیکنس، کاندیدا گلابراتا، کاندیدا پاراپسیلوزیس، کاندیدا کروژنی و کاندیدا یوتیلیس جلوگیری کرده و موجب از بین رفتن مؤثر سلول‌های تثبیت‌شده در بیوفیلم‌های مخمری شوند (۶۱). به‌علاوه، دیازپام و لورازپام، که در دسته بنزودیازپین‌ها قرار دارند، نیز اثرات بازدارنده‌ای بر رشد، هایف‌سازی و تشکیل بیوفیلم کاندیدا آلیکنس از خود نشان داده‌اند (۶۲).

در حوزه عوامل ضدبیوفیلمی با منشأ غیر آنتی‌بیوتیکی، توجه به کلرپرومازین به‌ویژه در شکل پرتوده‌ی شده آن با لیزر افزایش یافته است. کلرپرومازین تحت تابش لیزر با ایجاد محصولات فتوشیمیایی فعال، اثرات ضدباکتریایی تقویت‌شده‌ای علیه بیوفیلم‌های باکتری‌هایی نظیر استافیلوکوکوسوس اورئوس حساس به متی‌سیلین، استافیلوکوکوسوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، انتروکوکوسوس فاسیوم، انتروکوکوسوس فکالیس و باسیلوس سوبتیلیس نشان داده است (۶۳). این یافته‌ها پتانسیل استفاده از داروهای روان‌پزشکی در درمان عفونت‌های مرتبط با بیوفیلم، به‌ویژه در موارد مقاوم به درمان‌های متداول را برجسته می‌سازد.

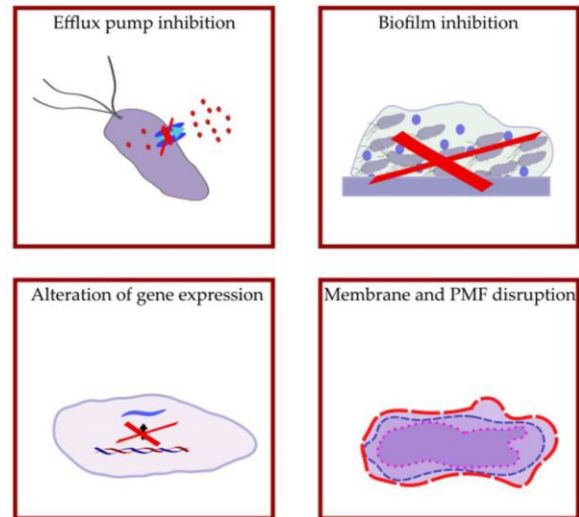
### اثرات بر غشای سلولی

یکپارچگی غشای سلولی باکتری برای حفظ فعالیت‌های حیاتی طبیعی سلول ضروری است. بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها نیاز دارند تا از غشای سلولی عبور کرده و به درون سلول‌های باکتریایی وارد شوند تا اثرات خود را اعمال نمایند. در باکتری‌های گرم منفی، ساختار پیچیده غشای خارجی مانع نفوذ مؤثر داروها به داخل سلول می‌شود و این امر مقاومت ذاتی آن‌ها به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها را به دنبال دارد. از این رو، افزایش نفوذپذیری غشای خارجی می‌تواند به بهبود حساسیت باکتری‌های گرم منفی به داروها کمک کند (۱۳). بررسی‌ها نشان داده‌اند که داروهای

پایداری نسبی این ترکیبات در محیط زیست است (۷۱, ۷۲). باقی‌مانده‌های دارویی می‌توانند در تماس مزمن با جوامع میکروبی زیست‌بوم‌های آبی قرار گیرند. این تماس می‌تواند ساختار میکروبی این اکوسیستم‌ها را به شدت دچار تغییر کند و بستر مناسبی برای تکامل و تبادل مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در میان گونه‌های محیطی و پاتوژن‌های بالقوه فراهم آورد. علاوه بر این، شواهدی مبنی بر تجمع SSRIs در بدن حیوانات گزارش شده است (۷۲). این مسئله نه تنها تهدیدی برای سلامت اکوسیستم‌های طبیعی محسوب می‌شود، بلکه با ورود این ترکیبات به زنجیره غذایی، نگرانی‌هایی در خصوص مواجهه غیرمستقیم انسان با دوزهای پایین اما مزمن این داروها و اثرات ثانویه آن بر میکروبیوتای انسانی و گسترش مقاومت دارویی نیز مطرح می‌شود.

### نتیجه‌گیری

افزایش مقاومت میکروبی، یکی از مهم‌ترین تهدیدهای سلامت عمومی در سطح جهانی است. گرچه توسعه آنتی‌بیوتیک‌های جدید راهکار اصلی مقابله با این بحران محسوب می‌شود، اما این مسیر با چالش‌های فراوانی از جمله هزینه، زمان، و پیچیدگی‌های علمی روبه‌رو است. در سال‌های اخیر شواهدی به دست آمده که نشان می‌دهد برخی داروهای ضدافسردگی و ضدروان‌پریشی دارای ظرفیت‌های ضد میکروبی قابل توجهی هستند؛ از جمله اختلال در یکپارچگی غشای سلولی، مهار بیوفیلیم و غیرفعال سازی پمپ‌های افلاکس. این داروها همچنین در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند اثربخشی درمان را افزایش داده و دوز مورد نیاز آنتی‌بیوتیک‌ها را کاهش دهند. با این حال، داده‌های موجود در این زمینه هنوز محدود است و برای تبدیل چنین ترکیباتی به گزینه‌های درمانی نیاز به بررسی‌های گسترده‌تر است. در این راستا، گام‌های اساسی شامل شناسایی و تبیین عمیق‌تر مکانیسم‌های مولکولی، بررسی ایمنی و تعیین دوز مؤثر در مدل‌های حیوانی، مطالعه اثرات مزمن بر میکروبیوم انسانی، توسعه مشتقات کم‌سمیت‌تر و در نهایت طراحی کارآزمایی‌های بالینی فاز I و II برای ارزیابی ایمنی و کارایی ضروری به نظر می‌رسد. چنین چشم‌اندازی می‌تواند مسیر نوینی را برای



شکل ۱. مکانیسم‌های ضد میکروبی داروهای ضدافسردگی. PMF: نیرو محرکه پروتونی (۶۶).

### ریسک‌های بالقوه: دیسبیوز و مقاومت آنتی‌بیوتیکی

برخی از داروهای SSRIs و دیگر داروهای روان‌گردان دارای اثرات آنتی‌بیوتیکی هستند که می‌توانند پیامدهای مستقیمی بر ترکیب و پایداری میکروبیوتای روده داشته باشند (۶۷, ۶۸). برخی از SSRIs مانند سرتالین، فلوکستین، پاروکستین و فلووکسامین قادرند روزانه برای چندین ساعت فعالیت ضد میکروبی علیه میکروارگانیسم‌های روده‌ای اعمال کنند. البته میزان حساسیت گونه‌ها و سویه‌های مختلف میکروبی به این داروها متفاوت است. مطالعات نشان داده‌اند که سرتالین و فلوکستین اثر مهارتی قوی‌تری بر باکتری‌های گرم‌مثبت نسبت به گرم‌منفی دارند (۶۹). بدیهی است که SSRIs بر تعادل میکروبیوتای روده و سیستم دفاعی میکروبی، از جمله سیستم‌های پمپ افلوکس باکتریایی و تحرک میکروارگانیسم‌ها، تأثیر می‌گذارند. افزون بر این، این داروها ممکن است با دیگر داروها اثر هم‌افزا داشته باشند و از این طریق موجب بروز دیسبیوز (اختلال در تعادل میکروبی) شوند (۶۸).

برخی داروهای روان‌گردان قادرند با القای پاسخ SOS در باکتری‌های گرم‌منفی، موجب فعال‌سازی مکانیسم‌هایی شوند که نه تنها بیماری‌زایی سویه‌های باکتریایی را افزایش می‌دهد، بلکه احتمال بروز جهش‌های ژنتیکی، انتقال افقی ژن‌ها، و توسعه مقاومت آنتی‌بیوتیکی را نیز بالا می‌برد (۷۰). از سوی دیگر، شناسایی SSRIs در فاضلاب‌های شهری و منابع آب سطحی بیانگر

### تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

بهره‌برداری از داروهای روان‌پزشکی به‌عنوان عوامل کمکی یا

حتی مستقل در مقابله با عفونت‌های مقاوم ترسیم کند.

### References

1. Farha MA, Brown ED. Drug repurposing for antimicrobial discovery. *Nature microbiology*. 2019;4(4):565-77.
2. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *The New England journal of medicine*. 2014;370(13):1198-208.
3. Shariati A, Kashi M, Chegini Z, Hosseini SM. Antibiotics-free compounds for managing carbapenem-resistant bacteria; a narrative review. *Frontiers in pharmacology*. 2024;15:1467086.
4. Organization WH. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022: World Health Organization; 2022.
5. Gill EE, Franco OL, Hancock RE. Antibiotic adjuvants: diverse strategies for controlling drug-resistant pathogens. *Chemical biology & drug design*. 2015;85(1):56-78.
6. Khoshbayan A, Narimisa N, Elahi Z, Bostanghadiri N, Razavi S, Shariati A. Global prevalence of mutation in the mgrB gene among clinical isolates of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in microbiology*. 2024;15:1386478.
7. Gajdacs M, Spengler G. The role of drug repurposing in the development of novel antimicrobial drugs: Non-antibiotic pharmacological agents as quorum sensing-inhibitors. *Antibiotics*. 2019;8.۲۷۰:(۴)
8. Tyers M, Wright GD. Drug combinations: a strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century. *Nature Reviews Microbiology*. 2019;17(3):141-55.
9. Yi H, Yuan G, Li S, Xu X, Guan Y, Zhang L, et al. Drug Combinations to prevent antimicrobial resistance: various correlations and laws, and their verifications, thus proposing some principles and a preliminary scheme. *Antibiotics*. 2022;11(10):1279.
10. Caldara M, Marmiroli N. Antimicrobial Properties of Antidepressants and Antipsychotics—Possibilities and Implications. *Pharmaceuticals*. 2021;14(9):915.
11. Gonzalez-Bello C, Rodríguez D, Pernas M, Rodríguez A, Colchon E.  $\beta$ -Lactamase inhibitors to restore the efficacy of antibiotics against superbugs. *Journal of medicinal chemistry*. 2019;63(5):185.۹-۸۱
12. González-Bello C. Antibiotic adjuvants—A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2017;27(18):4221-8.
13. Xiao G, Li J, Sun Z. The combination of antibiotic and non-antibiotic compounds improves antibiotic efficacy against multidrug-resistant bacteria. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(20):15493.
14. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(5):409-18.
15. Butts A, Reitler P, Nishimoto AT, DeJarnette C, Estredge LR, Peters TL, et al. A Systematic Screen Reveals a Diverse Collection of Medications That Induce Antifungal Resistance in *Candida* Species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63.(۵)
16. Ellezian L, Jhavar A, Kyono Y, Flowers SA. Psychotropic Drugs in the Discussion of Antimicrobial-Resistant Microorganisms. *DNA Cell Biol*. 2022;41(11):919-23.
17. Golden SR, Rosenstein DL, Belhorn T, Blatt J. Repurposing Psychotropic Agents for Viral Disorders: Beyond Covid. *Assay Drug Dev Technol*. 2021;19(6):373-85.
18. Rác B, Spengler G. Repurposing Antidepressants and Phenothiazine Antipsychotics as Efflux Pump Inhibitors in Cancer and Infectious Diseases. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2023;12(1).
19. Ding L, Chen X, Lv Y, Peng Q, Wang R, Yang B, et al. Research progress on the synergistic effect and its mechanisms of antidepressants and antibiotics against resistant pathogens. *Archives of microbiology*. 2025;207(7):157.
20. Glajzner P, Bernat A, Jasińska-Stroschein M. Improving the treatment of bacterial infections caused by multidrug-resistant bacteria through drug repositioning. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1397602.
21. Jimenez XF. Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2019;86(12):807.
22. Bonilla-Jaime H, Sánchez-Salcedo JA, Estevez-Cabrera MM, Molina-Jiménez T, Cortes-Altamirano JL, Alfaro-Rodríguez A. Depression and pain: use of antidepressants. *Current neuropharmacology*. 2022;20(2):384-402.
23. Dell'Osso L, Carmassi C, Mucci F, Marazziti D. Depression, Serotonin and Tryptophan. *Current pharmaceutical design*. 2016;22(8):949-54.
24. Lochmann D, Richardson T. Selective serotonin reuptake inhibitors. Antidepressants: From biogenic amines to new mechanisms of action. 2019:135-44.

25. Jannini TB, Lorenzo GD, Bianciardi E, Niolu C, Toscano M, Ciocca G, et al. Off-label uses of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Current neuropharmacology*. 2022;20.۶۹۳:(۴)
26. Caldara M, Marmioli N. *Antimicrobial Properties of Antidepressants and Antipsychotics-Possibilities and Implications*. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). 2021;14.(۹)
27. Khan H, Rohondia S, Sabry Z, Zalavadiya N, Dou Q. Increasing opportunities of drug repurposing for treating breast cancer by the integration of molecular, histological, and systemic approaches. 2020. p. 121-72.
28. MacDonald GJ, Bartolomé JM. A decade of progress in the discovery and development of 'atypical' antipsychotics. *Progress in medicinal chemistry*. 2010;49:37-80.
29. Włodarczyk A, Szarmach J, Cudała WJ, Wiglusz MS. Benzodiazepines in combination with antipsychotic drugs for schizophrenia: GABA-ergic targeted therapy. *Psychiatria Danubina*. 2017;29(Suppl 3):345-8.
30. Flores-Treviño S. Antimicrobial Resistance and Hospital- and Community-Associated Infections. *Antibiotics* (Basel, Switzerland). 2025;14.(۵)
31. Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, van Belkum A, Mirzaii M, Khoramrooz SS, et al. The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2020;9(1):56.
32. Matheou A, Abousetta A, Pascoe AP, Papakostopoulos D, Charalambous L, Panagi S, et al. Antibiotic Use in Livestock Farming: A Driver of Multidrug Resistance? *Microorganisms*. 2025;13.(۴)
33. Abate TA, Birhanu AG. Antibiotic Use in Livestock and Environmental Antibiotic Resistance: A Narrative Review. *Environmental health insights*. 2025;19:11786302251357775.
34. Ugurel E, Turgut-Balik D. Synergistic combination of carvedilol, amlodipine, amitriptyline, and antibiotics as an alternative treatment approach for the susceptible and multidrug-resistant *A. baumannii* infections via drug repurposing. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2023;42(9):1063-72.
35. de S Machado C, Da Rosa TF, Serafin MB, Bottega A, Coelho SS, Foletto VS, et al. In vitro evaluation of the antibacterial activity of amitriptyline and its synergistic effect with ciprofloxacin, sulfamethoxazole-trimethoprim, and colistin as an alternative in drug repositioning. *Medicinal Chemistry Research*. 2020;29:166-77.
36. Ahmed SA, Jordan RL, Isseroff RR, Lenhard JR. Potential Synergy of Fluoxetine and Antibacterial Agents Against Skin and Soft Tissue Pathogens and Drug-Resistant Organisms. *Antibiotics*. 2024;13(12):1165.
37. Foletto VS, da Rosa TF, Serafin MB, Bottega A, Franco LN, de Paula BR, et al. Repositioning of antidepressant drugs and synergistic effect with ciprofloxacin against multidrug-resistant bacteria. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2021;37:1-9.
38. Foletto VS, Serafin MB, Bottega A, da Rosa TF, Machado CdS, Coelho SS, et al. Repositioning of fluoxetine and paroxetine: study of potential antibacterial activity and its combination with ciprofloxacin. *Medicinal Chemistry Research*. 2020;29:556-63.
39. Hussein M, Schneider-Futschik EK, Paulin OK, Allobawi R, Crawford S, Zhou QT, et al. Effective strategy targeting polymyxin-resistant gram-negative pathogens: Polymyxin B in combination with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline. *ACS Infectious Diseases*. 2020;6(6):1436-50.
40. Krzyżek P, Franciczek R, Krzyżanowska B, Łaczmanski Ł, Migdał P, Gościński G. In Vitro Activity of Sertraline, an Antidepressant, Against Antibiotic-Susceptible and Antibiotic-Resistant *Helicobacter pylori* Strains. *Pathogens*. 2019;8(4):228.
41. Serafin MB, Bottega A, Foletto VS, Rosa TFd, Rampelotto RF, Carvalho FA, et al. Synergistic effect of sertraline and disulfiram against multidrug resistant bacteria as a new alternative to drug repositioning. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;56:e18089.
42. Rosa TFd, Machado CdS, Serafin MB, Bottega A, Coelho SS, Foletto VS, et al. Repurposing of escitalopram oxalate and clonazepam in combination with ciprofloxacin and sulfamethoxazole-trimethoprim for treatment of multidrug-resistant microorganisms and evaluation of the cleavage capacity of plasmid DNA. *Canadian Journal of Microbiology*. 2021;67(8):599-612.
43. da Rosa TF, Serafin MB, Foletto VS, Franco LN, de Paula BR, Fuchs LB, et al. Repositioning of Benzodiazepine Drugs and Synergistic Effect with Ciprofloxacin Against ESKAPE Pathogens. *Current microbiology*. 2023;80(5):160.
44. Keleş GT, Kurutepe S, Tok D, Gazi H, Dinç G. Comparison of antimicrobial effects of dexmedetomidine and etomidate-lipuro with those of propofol and midazolam. *European journal of anaesthesiology*. 2006;23(12):1037-40.
45. ۴۵ Zolotareva D, Zazybin A, Belyankova Y, Bayazit S, Dauletbakov A, Seilkhanov T, et al. Heterocyclic Antidepressants with Antimicrobial and Fungicide Activity. *Molecules* [Internet]. 2025; 30.(۵)
46. Ait Chait Y, Mottawea W, Tompkins TA, Hammami R. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes. *Sci Rep*. 2020;10(1):17878.

47. Rukavishnikov G, Leonova L, Kasyanov E, Leonov V, Neznanov N, Mazo G. Antimicrobial activity of antidepressants on normal gut microbiota: Results of the in vitro study. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2023;17:1132127.
48. Burin R, Shah DH. Phenelzine and Amoxapine Inhibit Tyramine and d-Glucuronic Acid Catabolism in Clinically Significant Salmonella in A Serotype-Independent Manner. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2021;10.(۴)
49. Wang J, Sha J, Strong E, Chopra Ashok K, Lee S. FDA-Approved Amoxapine Effectively Promotes Macrophage Control of Mycobacteria by Inducing Autophagy. *Microbiology spectrum*. 2022;10:(۵)e02509-22.
50. Gaurav A, Bakht P, Saini M, Pandey S, Pathania R. Role of bacterial efflux pumps in antibiotic resistance, virulence, and strategies to discover novel efflux pump inhibitors. *Microbiology (Reading, England)*. 2023;169.(۵)
51. Wei P, Kaatz GW, Kerns RJ. Structural differences between paroxetine and femoxetine responsible for differential inhibition of Staphylococcus aureus efflux pumps. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2004;14(12):3093-7.
52. Munoz-Bellido J, Munoz-Criado S, Garcia-Rodriguez J. Antimicrobial activity of psychotropic drugs: selective serotonin reuptake inhibitors. *International journal of antimicrobial agents*. 2000;14(3):177-80.
53. Bohnert JA, Szymaniak-Vits M, Schuster S, Kern WV. Efflux inhibition by selective serotonin reuptake inhibitors in Escherichia coli. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(9):2057-60.
54. Bohnert JA, Szymaniak-Vits M, Schuster S, Kern WV. Efflux inhibition by selective serotonin reuptake inhibitors in Escherichia coli. 2011;6.۲۰۵۷-۶۰:(۹)۶
55. Li L, Kromann S, Olsen JE, Svenningsen SW, Olsen RH. Insight into synergetic mechanisms of tetracycline and the selective serotonin reuptake inhibitor, sertraline, in a tetracycline-resistant strain of Escherichia coli. *The Journal of Antibiotics*. 2017;70(9):944-53.
56. Holmes AR, Keniya MV, Ivnitiski-Steele I, Monk BC, Lamping E, Sklar LA, et al. The monoamine oxidase A inhibitor clorgyline is a broad-spectrum inhibitor of fungal ABC and MFS transporter efflux pump activities which reverses the azole resistance of Candida albicans and Candida glabrata clinical isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(3):1508-15.
57. Grimsey EM, Fais C, Marshall RL, Ricci V, Ciusa ML, Stone JW, et al. Chlorpromazine and amitriptyline are substrates and inhibitors of the AcrB multidrug efflux pump. *MBio*. 2020;11(3):10.1128/mbio.00465-20.
58. Kashi M, Noei M, Chegini Z, Shariati A. Natural compounds in the fight against Staphylococcus aureus biofilms: a review of antibiofilm strategies. *Frontiers in pharmacology*. 2024;15:1491363.
59. Ahmed EI, Alhuwaydi AM, Taha AE, Abouelkheir M. Anti-Candidal Activity of Reboxetine and Sertraline Antidepressants: Effects on Pre-Formed Biofilms. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2023;12.(۵)
60. Rajasekharan SK, Lee JH, Lee J. Aripiprazole repurposed as an inhibitor of biofilm formation and sterol biosynthesis in multidrug-resistant Candida albicans. *International journal of antimicrobial agents*. 2019;54(4):518-23.
61. Caldara M, Marmiroli N. Tricyclic antidepressants inhibit Candida albicans growth and biofilm formation. *International journal of antimicrobial agents*. 2018;52(4):500-5.
62. Moraes DC, Ferreira-Pereira A. Insights on the anticandidal activity of non-antifungal drugs. *Journal de Mycologie Médicale*. 2019;29(3):253-9.
63. Tozar T, Nastasa V, Stoicu A, Chifiriuc MC, Popa M, Kamerzan C, et al. In vitro antimicrobial efficacy of laser exposed chlorpromazine against Gram-positive bacteria in planktonic and biofilm growth state. *Microbial pathogenesis*. 2019;129:250-6.
64. Endo TH, Santos MHM, Scandorieiro S, Gonçalves BC, Vespero EC, Perugini MRE, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Antimicrobial Activity Against ESKAPEE Bacteria and Mechanisms of Action. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. ۲۰۲۵ .(۱)۱۴
65. de Andrade Neto JB, Josino MAA, da Silva CR, de Sousa Campos R, do Nascimento FBSA, Sampaio LS, et al. A mechanistic approach to the in-vitro resistance modulating effects of fluoxetine against methicillin resistant Staphylococcus aureus strains. *Microbial Pathogenesis*. 2019;127:335-40.
66. Rác B, Spengler G. Repurposing Antidepressants and Phenothiazine Antipsychotics as Efflux Pump Inhibitors in Cancer and Infectious Diseases. 2023;12(1):137.
67. Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, Garcia-Rodriguez JA. Antimicrobial activity of psychotropic drugs: selective serotonin reuptake inhibitors. *International journal of antimicrobial agents*. 2000;14(3):177-80.
68. Sjöstedt P, Enander J, Isung J. Serotonin Reuptake Inhibitors and the Gut Microbiome: Significance of the Gut Microbiome in Relation to Mechanism of Action, Treatment Response, Side Effects, and Tachyphylaxis. *Frontiers in psychiatry*. 2021;12:682868.
69. McGovern AS, Hamlin AS, Winter G. A review of the antimicrobial side of antidepressants and its putative implications on the gut microbiome. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2019;53(12):1151-66.
70. Crane JK, Salehi M, Alvarado CL. Psychoactive Drugs Induce the SOS Response and Shiga Toxin Production in Escherichia coli. *Toxins*. 2021;13.(۷)

71. Vasskog T, Anderssen T, Pedersen-Bjergaard S, Kallenborn R, Jensen E. Occurrence of selective serotonin reuptake inhibitors in sewage and receiving waters at Spitsbergen and in Norway. *Journal of chromatography A*. 2008;1185(2):۱۹۴-۲۰۵.
72. Arnnok P, Singh RR, Burakham R, Pérez-Fuentetaja A, Aga DS. Selective Uptake and Bioaccumulation of Antidepressants in Fish from Effluent-Impacted Niagara River. *Environmental science & technology*. 2017;51(18):10652-62.

## Review Article

# Antimicrobial Synergy Between Antidepressants and Antibiotics: Mechanisms and Safety Implications

Received: 30/05/2025- Accepted: 25/06/2025

Milad Kashi<sup>1</sup>  
Yasaman Hariri<sup>1</sup>  
Mohammad Arjomandzadegan<sup>2</sup>  
Hossein Haghighi<sup>1</sup>  
Aref Shariati<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Student research committee, Arak  
University of Medical Sciences, Arak,  
Iran

<sup>2</sup>Infectious Diseases Research Center  
(IDRC), Arak University of Medical  
Sciences, Arak, Iran

**\* Corresponding author:**

Aref Shariati, Infectious Diseases  
Research Center (IDRC), Arak  
University of Medical Sciences,  
Arak, Iran.

Email:  
arefshariati0111@gmail.com

### Abstract

Resistance to antimicrobial agents poses a significant threat to global public health, necessitating urgent development of novel therapeutic strategies to combat drug-resistant pathogens. Antidepressants, which have been traditionally used to treat depressive disorders, have recently attracted considerable attention in the field of non-antibiotic drug research due to their multiple pharmacological properties, including antimicrobial, anticancer, and anti-inflammatory activities. In addition to their direct antimicrobial activities, recent studies have shown that these drugs can act as adjuvants to enhance the efficacy of conventional antibiotics against resistant bacteria. This synergistic effect has been demonstrated, especially in combination with antibiotics such as quinolones, aminoglycosides, carbapenems, tetracyclines, polymyxin B and sulfonamides, against bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* spp. The mechanisms of these effects appear to be related to inhibition of bacterial efflux pumps, suppression of microbial growth and proliferation, anti-biofilm activity and compromise of cell membrane integrity. Nonetheless, the utilization of antidepressants represents potential risks. These compounds may disturb the intestinal microbiota, leading to dysbiosis and possibly contributing to the development of antibiotic resistance. Also, their persistence in the environment and entry into the food chain has raised concerns about human health and the ecosystem. This review discusses both the antibacterial synergistic effects and underlying mechanisms of tricyclic antidepressants (TCAs), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) in combination with antibiotics, as well as the associated safety and environmental considerations.

**Keywords:** antidepressants, antibiotics, drug-resistant pathogens.